

ÜBER DEN ERFOLG DER
ANTIAGOAGULANTIETHERAPIE BEIM
AKUTEN MYOCARDINFARKT AN DER
II. MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄTSKLINIK

Gudrun Poser

1966

Aus der II. Medizinischen Universitätsklinik Frankfurt am Main
(Direktor : Prof. Dr. med. Frey)

ÜBER DEN ERFOLG DER ANTIKOAGULANTIETHERAPIE BEIM
AKUTEN MYOCARDINFARKT AN DER II. MEDIZINISCHEN
UNIVERSITÄTSKLINIK FRANKFURT/MAIN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
zu Frankfurt am Main

vorgelegt von
Gudrun P o s e r
aus Markneukirchen

Frankfurt/Main 1966

Dekan : Professor Dr. med. W. Rotter
Referent : Professor Dr. med. J. Jürgens
Korreferent : Professor Dr. med. E. Pfeiffer
Mündliche Prüfung : 19. Juli 1966



Ich danke Herrn Professor Dr. med. J. Jürgens
für die Überlassung des Themas und für die
freundliche Hilfe, die er mir bei der Abfas-
sung der Arbeit gewährte.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Inhalt

- I 1. Einleitung und Problemstellung
- 2. Theoretische Grundlagen der Erfolgsaussichten der Therapie
- 3. Pathologisch anatomischer Befund beim Herzinfarkt
- 4. Klinischer Verlauf und Komplikationen
- II Statistische Auswertung
- 1. Allgemeine Charakterisierung des Krankengutes
- 2. Durchführung und Kontrolle der Therapie
- 3. Der Einfluß der Antikoagulantien auf die Letalität
- 4. Das Auftreten thromboembolischer Komplikationen in beiden Behandlungsgruppen
- 5. Der Einfluß der Antikoagulantien auf die Reinfrequenzhäufigkeit
- 6. Hämorrhagische Zwischenfälle als Folge der Therapie
- 7. Das Auftreten der Herzruptur in beiden Behandlungsgruppen
- 8. Unverträglichkeitserscheinungen bei Anwendung von Antikoagulantien
- 9. Langzeittherapie
- 10. Ergebnis der Nachuntersuchung einzelner Patienten
- III. Zusammenfassung

I Einleitung und Problemstellung

Mit Einführung der Antikoagulantien in die Therapie des akuten Herzinfarktes wurden heftige Diskussionen ausgelöst, und es sind zahlreiche Statistiken erschienen. Die Mehrzahl der Autoren berichtet von positiven Ergebnissen einer gerinnungshemmenden Behandlung (18, 40, 48, 60, 65, 69). Andere hegen Zweifel an der Nützlichkeit der Therapie und führen immer wieder die durch Antikoagulantien verursachten schweren oder gar tödlichen Hämorrhagien ins Feld (22, 25, 30, 43). An der II. Medizinischen Universitätsklinik in Frankfurt am Main werden die Antikoagulantien beim akuten Herzinfarkt nunmehr seit 8 Jahren angewandt. Die folgende statistische Zusammenstellung soll einen Überblick über die Ergebnisse der Behandlung geben und einen Vergleich mit den nicht behandelten Patienten desselben Zeitraumes ermöglichen. Es interessiert vor allem der Erfolg der Therapie in Bezug auf Letalität, thromboembolische Komplikationen und Reinfarkte, sowie die Ergebnisse einer Langzeitbehandlung mit Antikoagulantien. Ebenso ist es wichtig, die während der bisherigen Behandlung aufgetretenen Blutungszwischenfälle zusammenzustellen, um somit die Vorteile der Therapie den beobachteten Schäden gegenüberzustellen.

Theoretische Grundlagen der Erfolgsaussichten der Therapie

Für die Entstehung des Herzinfarktes kommen drei Möglichkeiten in Betracht. Der thrombotische Verschuß stellt mit 50 - 60 % eine der häufigsten Ursachen dar (51). Infarkte auf Grund rein stenosierender Koronarsklerose kommen seltener vor. Bei jugendlichen Patienten führt oft ein Intimainfiltrat zum Gefäßverschuß. Dieses, sowie die Tatsache, daß eine vollständige Thrombolyse mit Antikoagulantien nicht möglich ist, müssen bei der Beurteilung der Erfolge der Therapie berücksichtigt werden. Selbst wenn es gelingt, mit Antikoagulantien die Rekanalisation der verstopften Koronararterie zu beschleunigen, ist es rein zeitlich ge-

sehen unmöglich, die ischämische Gewebsschädigung zu verhindern, was besonders bei insuffizientem Kollateralkreislauf zutrifft.

Der Erfolg der Therapie liegt vielmehr in der Thromboembolieprophylaxe. Die Antikoagulantien finden überall da Anwendung, wo es darum geht, einer erhöhten Gerinnungstendenz des Blutes und den damit verbundenen Gefahren zu begegnen. Sie ermöglichen, das Gerinnungspotential gesteuert herabzusetzen, was entweder durch eine Verminderung der gerinnungsfördernden oder durch Aktivierung oder Vermehrung der gerinnungshemmenden Faktoren erreicht werden kann. Daß nach dem akuten Herzinfarkt eine verstärkte Gerinnungsneigung besteht, wurde schon mehrfach beschrieben (5, 6, 42, 46, 49, 56). So beobachteten LOSNER und Mitarbeiter (46) infolge des akuten Myocardinfarktes eine Hyperfibrinogenämie, die am 2. oder 3. Tag ihr Maximum erreicht und bis zum Ende der 2. Woche stufenweise auf den Normalwert abfällt. Ebenso beschrieben BEAUMONT, CHEVALIER und LENEGRE (5) eine nach Koronarthrombose auftretende Störung der Gerinnungsverhältnisse im Sinne einer Hyperkoagulabilität. Damit ist die Indikation für eine Antikoagulantienbehandlung gegeben. Ihre Anwendung ermöglicht, die erhöhte Gerinnungsneigung zu kupieren und damit das appositionelle Wachstum schon vorhandener Thromben zu verhindern, die Ausbildung neuer Thromben sowie die Verschleppung von Gerinnseilen, also Embolien, zu vermeiden. Man kann jedoch nicht erwarten, daß die Antikoagulantien in jedem Falle einen sicheren Thromboembolieschutz gewähren. Wenn trotz Behandlung Reinfarkte vorkommen und auch Embolien noch beobachtet werden, so liegt das zum Teil daran, daß es nicht immer gelingt, den Quickwert konstant im therapeutischen Bereich gesenkt zu halten, und zum Teil auch schon so starke Gefäßveränderungen bestehen, daß selbst Antikoagulantien eine Thrombenbildung nicht verhindern können.

Außerdem soll den Antikoagulantien eine Gefäßwirkung zukommen. HOCKERTS und Mitarbeiter (26) beobachteten im Tierversuch eine Steigerung des koronaren Durchflußvolumens nach Tromexangaben. ABRAHAMS (1) und GILBERT (17) beschrieben den gefäßdilatierenden Effekt des Heparin und Dicumarol. Hinsichtlich ihrer Anwendung beim akuten Koronarverschluß kann diese Wirkung für die Ausbildung eines Kollateralkreislaufs von Bedeutung sein.

Pathologisch anatomischer Befund beim Herzinfarkt.

Pathologisch anatomisch bildet sich als Folge des Koronarverschlusses im Herzmuskel ein anämischer Infarkt aus, der von einer hyperämischen Zone umgeben ist. Es entsteht eine Koagulationsnekrose. Schon wenige Stunden nach dem Verschuß setzt eine Leukozyteninfiltration ein, die zur Beseitigung der nekrotischen Muskelzellen führt. In diesem Stadium der Infarkterweichung besteht erhöhte Rupturgefahr. Die Vernarbung des Infarktes erfolgt durch Einwachsen von kapillarreichem Organisationsgewebe, das nach 2 bis 3 Monaten den Infarkt völlig ersetzt. Durch Einlagerung von kollagenen Fibrillen wird die Infarktnarbe zur Infarktschwiele verfestigt.

Klinischer Verlauf und Komplikationen

Der akute Herzinfarkt macht sich subjektiv in erster Linie durch den intensiven Schmerz in der Herzgegend, das Vernichtungsgefühl und die Todesangst bemerkbar. Oft strahlt der Schmerz in den linken Arm aus. Seltener wird er in den rechten Arm oder Oberbauch lokalisiert. Dieser Schmerzzustand kann stunden- und tagelang anhalten, in einzelnen Fällen aber auch ganz fehlen.

Klinisch macht sich die Herzmuskelfarzierung durch die unmittelbar nach dem Infarkt einsetzende Kreislaufumstellung bemerkbar. Diese als Bezold-Jarisch-Reflex bezeichnete Regulation dient der Schonung des geschädigten Herzens. Der Blutdruck sinkt ab, die Blutdruckamplitude wird kleiner. Gleichzeitig besteht eine Bradycardie. Die Haut des Kranken zeigt eine anämische Blässe, ist kalt und von Schweiß bedeckt. Bei überschießender Kreislaufumstellung kann der Blutdruckabfall so hochgradig sein, daß er zum tödlichen Kollaps führt. Ebenso können eine akute Linksinsuffizienz mit nachfolgendem Lungenödem oder ein Kammerflattern das Schicksal des Kranken besiegeln.

Typisch sind die Veränderungen am EKG, die durch eine tiefe Q-Zacke und eine monophasische Deformierung des ST-Segmentes gekennzeichnet sind.

Wenige Stunden nach dem Infarkt ereignis führt die Resorption von Infarktautolysat zum Temperaturanstieg, zur BSG-Erhöhung und Vermehrung der SGOT-Werte. Im peripheren Blutbild zeigt sich eine Leukozytose mit Linksverschiebung. Häufig sind auch der Rest-N und die Blutzuckerwerte über die Norm erhöht. Mit Rückbildung dieser reaktiven Veränderungen ist für den Patienten das akute Stadium überstanden. Es schließt sich die Reparationsphase an. Die Überlebenschance verbessert sich von Tag zu Tag.

Eine Reihe von Komplikationen, die nicht immer vorauszusehen sind, können den Verlauf so wechselhaft gestalten, daß eine Prognose nur mit Vorbehalt gestellt werden kann. Ist die Leistungsfähigkeit des Herzens durch den Infarkt stark eingeschränkt, kann der Tod durch Herzversagen eintreten. Bei vorzeitiger Belastung entwickelt sich im Bereich der bindegewebigen Narbe ein Herzwandaneurysma. Eine seltene doch meist tödlich ausgehende Komplikation stellt die Herzruptur dar. Der infarzierte Bereich hält dem Ventrikeldruck nicht stand und rupturiert. Die Gefahr ist im Stadium der Infakterweichung am größten. Begünstigend auf die Entstehung einer Ruptur wirken große transmurale Infarkte im Bereich der Vorderwand des linken Ventrikels bei alten Patienten. Ebenso scheint die mit der Antikoagulantien-Therapie verbundene verzögerte bindegewebige Abheilung des Infarktes die Rupturgefahr zu vergrößern.

Neben den von seiten des Herzens und Kreislaufs auftretenden Komplikationen können sich solche von seiten des Blutes entwickeln. Die Kreislaufumstellung, die in Hinsicht auf die Herzarbeit als zweckmäßig zu bezeichnen ist, bewirkt andererseits eine Verschiebung des Gerinnungssystems zur Seite der Hyperkoagulabilität. Die Folgen sind progressives Thrombuswachstum sowie Ausbildung neuer Thromben und damit Reinfarkte. Wandständige Thromben auf dem Infarktherd sind häufig Ursache von Embolien in den großen Kreislauf. Die Bettruhe und die damit verbundene Verlangsamung des Blutstromes begünstigen die Entstehung von Venenthrombosen, die häufig Lungenembolien verursachen. Alle diese thromboembolischen Komplikationen gefährden die Überlebenschance derart, daß die Möglichkeit, mit Antikoagulantien hier wirksam einzugreifen, als großer Fortschritt in der Therapie des akuten Herzinfarktes bezeichnet werden kann.

Allgemeine Charakterisierung des Krankengutes

Das hier untersuchte Material umfaßt die in den Jahren 1956 bis 1963 in die II. Medizinische Universitätsklinik in Frankfurt am Main eingelieferten 161 Fälle von frischem Myokardinfarkt. Die Infarktdiagnose wurde klinisch, elektrokardiographisch und mittels der Enzymdiagnostik gesichert. Die Auswahl der Patienten für eine der beiden Behandlungsmethoden (konservative Methode bzw. konservative Methode und Antikoagulantien) erfolgte nach keinem bestimmten Schema, wie es etwa bei WRIGHT (67) und GILCHRIST (18) zu finden ist.

Während in der II. Medizinischen Universitätsklinik in den Jahren 1957 bis 1961 nur wenige Patienten der Antikoagulantientherapie zugeführt bzw. diese nicht immer in idealer Weise durchgeführt wurde, erhielten im ersten Jahr 1956 sowie in den letzten beiden Jahren 1962 und 1963 die Mehrzahl der Patienten eine gerinnungshemmende Behandlung. Die Verteilung der Kranken auf die einzelnen Jahrgänge ist aus Tabelle I ersichtlich. Von den insgesamt 161 Infarktpatienten der untersuchten letzten 8 Jahre wurden 62 Kranke mit Antikoagulantien behandelt.

Das Durchschnittsalter dieser Patienten betrug 60,2 Jahre, bei Frauen 62,2, bei Männern 58,2 Jahre. Die Frauen waren also zum Zeitpunkt des Infarktereignisses im Durchschnitt 4 Jahre älter als die Männer.

Das Geschlechtsverhältnis in diesem Krankengut betrug $\text{♂} : \text{♀} = 4,5 : 1$. Wie aus Tabelle II ersichtlich, erlitten nur 6,8 % der weiblichen Patienten ihren Infarkt im Alter unter 50 Jahren, ganz im Gegensatz zu den männlichen Patienten, bei denen in 22,1 % der Infarkt bis zum 50. Lebensjahr auftrat.

In der Literatur findet man ein ähnliches Überwiegen der Männer unter den Infarktpatienten (11, 12, 67). Allgemein wird auch von anderen Autoren das Maximum der Infarkthäufigkeit vom 5. -7. Jahrzehnt angegeben (11, 47, 60, 67, 69), wobei die Männer im Durchschnitt jünger sind als die Frauen (32, 65, 67).

Tabelle I

Verteilung der Infarkte auf die Jahre 1956 bis 1963

Jahr	Anzahl	Ohne AK			mit AK		
		Anzahl	gest.	%	Anzahl	gest.	%
1956	12	6	3	50,0	6	1	16,6
1957	13	5	1	20,0	8	6	75,0
1958	14	8	2	25,0	6	2	33,3
1959	27	20	6	30,0	7	2	28,5
1960	28	25	5	20,0	3	-	-
1961	22	18	4	22,2	4	-	-
1962	23	10	5	50,0	13	3	23,0
1963	22	7	2	28,5	15	1	6,6
Total	161	99	28	28,2	62	15	24,1

Von den in den Jahren 1956-1963 eingewiesenen Patienten erhielten
 99 Patienten = 61,1 % keine AK und
 62 Patienten = 38,2 % wurden mit AK behandelt.

Tabelle II

Alters- und Geschlechtsverteilung

Alter	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	Total
♀	-	-	2	11	7	8	1	29
♂	1	4	24	40	46	13	4	132
Total	1	4	26	51	53	21	5	161

Das Geschlechtsverhältnis betrug $\frac{\text{♂}}{\text{♀}} = 4,5 : 1$.

Durchführung und Kontrolle der Therapie.

Die Antikoagulantientherapie wurde bei der Mehrzahl der Patienten innerhalb der ersten 3 Tage nach dem Infarkt begonnen. Der Rest der Kranken erhielt zum Teil erst in der zweiten Woche oder nach einem Reinfarkt Antikoagulantien.

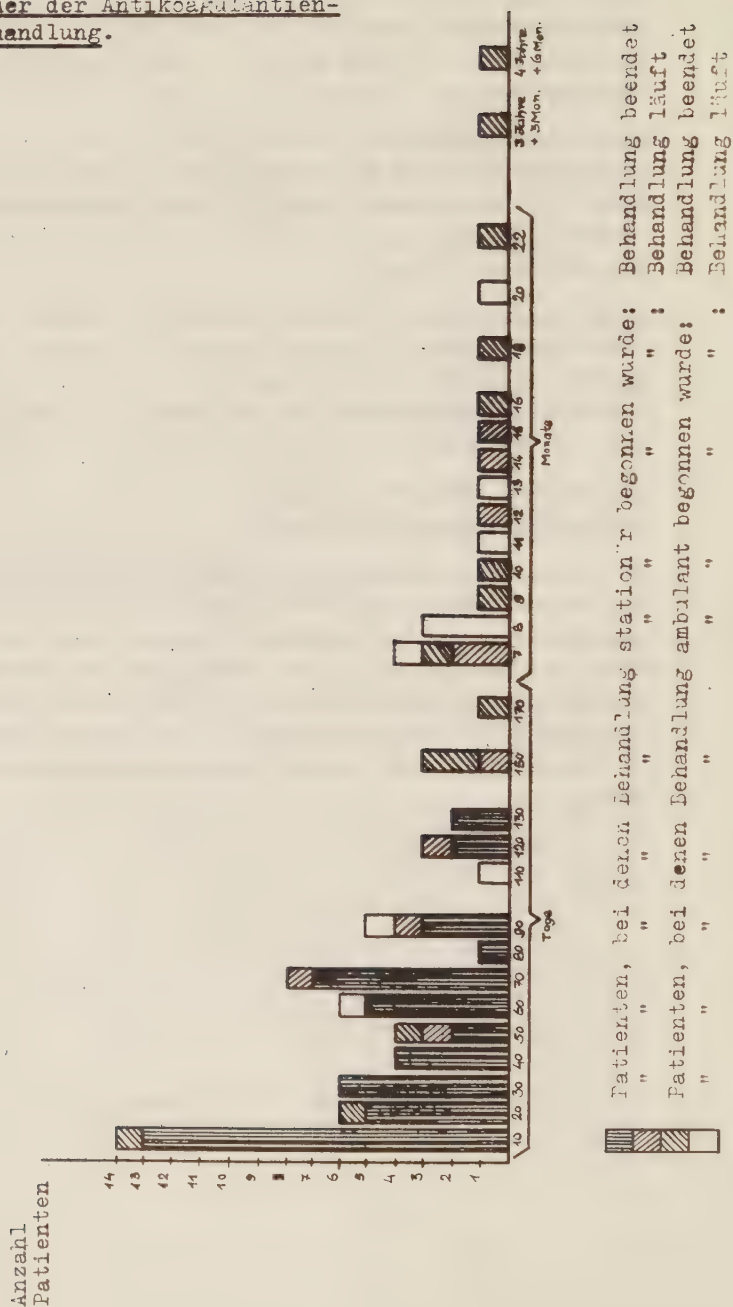
Die Behandlungsdauer war sehr unterschiedlich. Sie wurde jedoch bis auf wenige Ausnahmen und die Todesfälle über mindestens 3 Wochen ausgedehnt. Nach der Entlassung stand ein Teil der Patienten unter ambulanter Weiterbehandlung. Über die Dauer der gerinnungshemmenden Therapie gibt Abbildung I Auskunft.

In den meisten Fällen wurde die Behandlung mit Heparin oder Heparinoid eingeleitet und dann mit Sintrom, ab 1958 mit Indalitan (Chlorphenylindandion) fortgesetzt. Eine längere Anwendung der Heparinoide ist infolge ihrer Toxizität, wie sie von GOOSSENS (21) selbst bei Gebrauch noch therapeutischer Dosen nachgewiesen wurde, nicht möglich.

Der Quickwert schwankte bei den meisten Patienten zwischen 10-30 %, lag also im therapeutischen Bereich.

Die Kontrolle der Antikoagulantienbehandlung erfolgte nach zwei Methoden, die das extrinsic und intrinsic System erfassen. Die Prothrombinzeitbestimmung und der Heparinoidtoleranztest wurden bei den behandelten Patienten alle 3 bis 5 Tage durchgeführt. Die Bedeutung dieser Doppelbestimmung liegt vor allem in der Möglichkeit, eine steigende oder fallende Tendenz vorauszusagen, da das extrinsic System sowohl in der einen als auch in der anderen Richtung dem intrinsic System voraus ist (36).

Abbildung I

Dauer der Antikoagulantien-
behandlung.

Der Einfluß der Antikoagulantien auf die Letalität.

Betrachtet man das Krankengut von 161 Fällen in Hinsicht auf die Letalität, so ergibt sich eine Gesamttodeszahl von 43 Fällen, das entspricht 26,7 %. Davon entfallen 28 Todesfälle (28,2 %) auf die nicht mit Antikoagulantien behandelten Patienten und 15 Fälle (24,1 %) auf die behandelte Gruppe. Die Ergebnisse beziehen sich auf die ersten hundert Tage nach dem Infarkt. Berücksichtigt man jedoch, wie viele Autoren, die Früh Todesfälle, d.h. die innerhalb der ersten 24 Stunden verstorbenen Patienten nicht, so resultiert in der Kontrollgruppe eine Letalität von 16,1 % und in der behandelten Gruppe eine solche von 19,3 %.

Der Letalitätsunterschied ist gering im Gegensatz zu anderen Statistiken, bei denen eine Senkung von etwa einem Drittel (52, 65, 67) bis um die Hälfte (12, 18, 27, 61, 64) und mehr (11) erreicht wurde. Bei MARX (48) findet man eine Aufstellung der Ergebnisse von 16 Autoren (Gruppen). Er konnte auch eine Senkung um rund 1/3 feststellen. Eine Sammelstatistik mit ähnlich positivem Ergebnis hat HEINECKER (24) aufgestellt. Andere Untersuchungen ergaben keinen nennenswerten Einfluß der Antikoagulantien auf die Mortalität (25, 55). HILDEN und Mitarb. (25) halten aus diesem Grunde die Antikoagulantien beim Myokardinfarkt für nicht indiziert.

Die Ursache der geringen Verminderung der Todesrate mag wahrscheinlich auch dadurch bedingt sein, daß die Behandlung erst in den letzten beiden Jahren routinemäßig durchgeführt wurde. Betrachtet man die Letalitätsquoten der behandelten und nicht behandelten Gruppen der einzelnen Jahre isoliert, so ergibt sich ein ganz anderes Bild (Tabelle I). Im Jahre 1957, in dem 6 von 8 mit Antikoagulantien behandelte Patienten starben, handelt es sich bei fünf Kranken um prognostisch ungünstige Fälle. Weiterhin ist zu berücksichtigen, daß bei drei der verstorbenen Patienten mit der Therapie erst spät begonnen wurde. Demgegenüber stehen auf der unbehandelten Seite nur 2 poor-risk Fälle, von denen der eine durch Herzversagen ad exitum kam.

Bei den 1958 behandelten Patienten wurde mit der Therapie in 4 Fällen am Ende der ersten Woche und noch später begonnen, in den zwei anderen Fällen innerhalb der ersten drei Tage nach dem Infarkt. Von den behandelten Patienten starb der eine nach dreitägiger Behandlung am 5. Tag nach dem Infarkt durch Herzversagen, der andere erlitt, nachdem er Ende der ersten Woche 2 Tage Heparin erhalten hatte, Ende der zweiten Woche einen Reinfarkt, an dessen Folgen er starb.

1956, 1962 und 1963 wurde die Antikoagulantienbehandlung stets innerhalb der ersten 4 Tage, meist am 1. oder 2. Tag, nach dem Infarkt begonnen und über Wochen hin durchgeführt. Das positive Ergebnis in diesen Jahren ist aus der Tabelle ersichtlich.

Die Antikoagulantien haben zwar keine direkte Beziehung zur Mortalität, jedoch ist ihr Einfluß über eine Verminderung der thromboembolischen Zwischenfälle auch in der Herabsetzung der Todesrate spürbar. Daß die Mortalität nicht in demselben Maße signifikant vermindert sein kann wie die Häufigkeit der thromboembolischen Komplikationen oder Reinfarkte, ist verständlich, da der letale Ausgang nicht nur von Thromboembolien abhängt, gegen die die Antikoagulantien gerichtet sind (15). "Die überwiegende Mehrzahl der Herzinfarktkranken stirbt nicht an thromboembolischen Komplikationen, sondern am mechanischen Versagen ihres einer ausreichenden Ernährung beraubten Herzmuskels" (3). Der Wert der Antikoagulantien liegt nicht allein in der Senkung der Mortalität durch Verminderung der Embolien. Es darf nicht vergessen werden, daß diese Komplikationen, wenn auch nicht den Tod, doch oft Hemiplegien, Erblindung, Thrombophlebitis und Gangrän oder wiederholte Myokardinfarkte zur Folge haben (66).

Die zeitliche Verteilung der Todesfälle auf die ersten 100 Tage nach dem Infarkt ist in Tabelle III eingetragen sowie aus Abbildung II zu ersehen.

Tabelle III

Zeitliche Verteilung der 43 Todesfälle unter 161 Patienten

Zeit	Anzahl	ohne AK		mit AK	
		Anzahl	%	Anzahl	%
1. -100. Tg.	43	28	28, 2	15	24, 1
1. Tg.	15	12	12, 1	3	4, 8
2. - 7. Tg.	12	6	6, 0	6	9, 6
8. -20. Tg.	7	6	6, 0	1	1, 6
21. -40. Tg.	3	1	1, 1	2	3, 2
41. -70. Tg.	2	-	-	2	3, 2
71. -100. Tg.	4	3	3, 0	1	1, 6

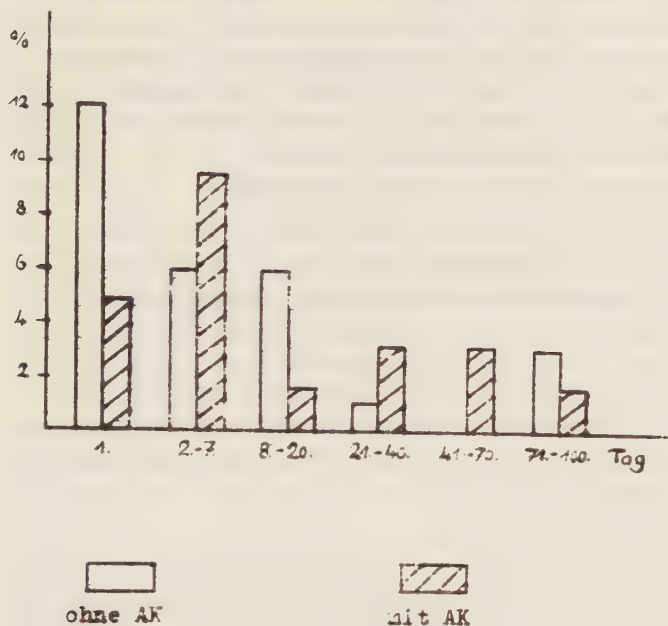
Total : 43. Todesfälle unter 161 Patienten = Letalität von 26, 7 %

Ohne AK : 28 Todesfälle = Letalität von 28, 2 %

Mit AK : 15 Todesfälle = Letalität von 24, 1 %

Abbildung II

Zeitliche Verteilung der Todesfälle unter 161 Patienten



Maximum der Todesfälle bei Patienten ohne AK Behandlung
am 1. Tag : 12 Todesfälle = 12,1 %

Maximum der Todesfälle bei Patienten mit AK Behandlung
vom 2. - 7. Tag : 6 Todesfälle = 9,6 %

Das Maximum der Todesfälle liegt am 1. Tag, wobei innerhalb der Kontrollgruppe der Prozentsatz verstorbener Patienten doppelt so hoch ist wie in der behandelten Gruppe. Für den Rest der 1. Woche liegt die Sterblichkeit in der unbehandelten Kontrollgruppe mit 6 % unter der der behandelten Gruppe. In der folgenden Zeit nimmt dann die Letalität ständig ab.

Ein Vergleich mit den Ergebnissen anderer Autoren zeigt, daß bei diesen zwar auch die Mortalität am 1. Tag am höchsten liegt, jedoch sind beide Gruppen in ungefähr gleicher Häufigkeit betroffen (63). Insgesamt ist die Mortalität in der 1. Woche nach dem Infarkt hoch, nimmt aber in der 2. Woche noch zu, um erst in der 3. Woche wieder abzusinken (64, 65). Aber stets ist ein zahlenmäßiger Unterschied zwischen der behandelten und unbehandelten Kontrollgruppe zu finden (63, 64, 65), was aus den Ergebnissen dieser Untersuchungen nicht hervorgeht.

Von Interesse ist auch die Beziehung zwischen Alter und Letalität bei behandelten und nicht behandelten Patienten, lehnen doch einige Autoren die Behandlung des akuten Myokardinfarktes mit Antikoagulantien bei ausgesprochen senilen Kranken ab (41). BANSI und Mitarb. (4) halten es für eine "Fehlspekulation", die Antikoagulantien allgemein für die Behandlung des akuten Myokardinfarktes zu empfehlen, da bei Patienten über 70 Jahren die Coronargefäße schon erhebliche Veränderungen zeigen. Sie bieten den frischen Thromben zahlreiche Fixierungsmöglichkeiten, so daß auch Heparin wirkungslos bleibt. Bei EGGERS (11) stellt hohes Lebensalter keine Kontraindikation dar.

Vergleicht man die Letalität der hier untersuchten Serie in beiden Gruppen, so ergibt sich folgendes Bild: Ein kontinuierlicher Anstieg der Sterblichkeit mit dem Alter liegt nicht vor. Die Diskrepanz ist, wie aus Tabelle IV und Abbildung III ersichtlich, am größten im Alter von 50 bis 59 Jahren, aber auch im 7. Jahrzehnt beträchtlich. In beiden Altersklassen liegt die Sterblichkeit bei den mit Antikoagulantien behandelten Patienten um etwa 50 % unter der der konservativ behandelten. Im Gegensatz dazu sind die Ergebnisse der Kontrollgruppe im 4. und 6. Jahrzehnt günstiger als in der Behandlungsgruppe.

Die Angaben in der Literatur zeigen die besten Erfolge mit der gerinnungshemmenden Therapie zum Teil besonders im Alter über 60 Jahre (52, 65, 67). Andererseits fand KOLLER (40), daß Patienten unter 60 Jahre besser auf Antikoagulantien reagieren als ältere Jahrbänge.

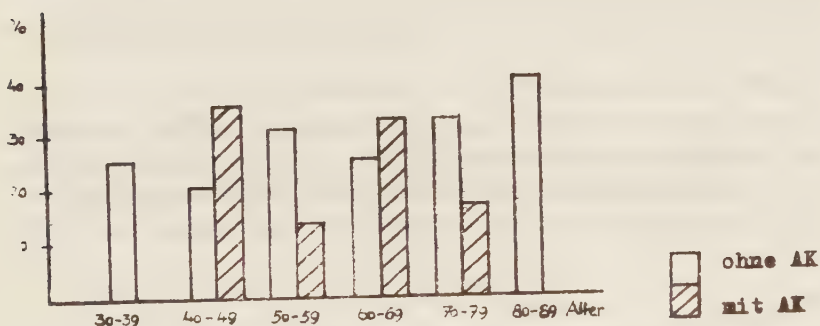
Verschiedentlich werden die Patienten in sogenannte good- und poor-risk Fälle eingeteilt. Da die Prognose bei den good-risk Fällen eine gute ist,

Tabelle IV

Beziehung zwischen Alter und Letalität bei 43 Todesfällen unter 161 Patienten

Alter	ohne AK			mit AK		
	Anzahl	gest.	%	Anzahl	gest.	%
20-29	-	-	-	1	-	-
30-39	4	1	25,0	-	-	-
40-49	15	3	20,0	11	4	36,3
50-59	28	9	32,1	23	3	13,0
60-69	32	8	25,0	21	7	33,3
70-79	15	5	33,3	6	1	16,6
80-89	5	2	40,0	-	-	-
Total	99	28	28,2	62	15	24,1

Abbildung III



Die besten Ergebnisse mit einer AK Behandlung wurden erzielt :
 im Alter von 50-59 Jahren : Letalität von 13,0 %
 im Alter von 70-79 Jahren : Letalität von 16,6 %

die Mortalität liegt bei ungefähr 3,5 %, halten es manche Autoren für überflüssig, diese Patienten mit Antikoagulantien zu behandeln (57). Wenn man jedoch bedenkt, daß nicht immer mit Sicherheit vorausgesagt werden kann, ob eine ohne Komplikationen begonnene Krankheit auch weiterhin komplikationslos verläuft, und außerdem die Gefahr von Zwischenfällen von seiten der Antikoagulantien gerade bei den good-risk Fällen geringer sein dürfte, als bei prognostisch ungünstigen Fällen, scheint auch eine Behandlung dieser Kranken gerechtfertigt. WRIGHT (67) konnte selbst innerhalb der good-risk Fälle durch Behandlung mit Antikoagulantien die Prognose verbessern. Entsprechend werden auch meist alle Patienten, ganz gleich ob sie der einen oder anderen Gruppe angehören, behandelt (3, 32, 41, 44).

Von besonderem Nutzen scheinen die Antikoagulantien aber in der Behandlung der poor-risk Fälle zu sein. Von 161 Patienten mit frischem Myokardinfarkt konnten insgesamt 75 prognostisch ungünstige Fälle isoliert werden. Es handelt sich dabei um adipöse Infarktpatienten, die zur Zeit der Aufnahme und ersten Tage noch dem Infarkt Myokardinsuffizienz, Kreislaufschock oder Tachyarrhythmien hatten sowie eine Hypertonieanamnese aufwiesen. Von den 75 Patienten entfallen 33 auf die behandelte Gruppe und 42 auf die Kontrollgruppe. Die Letalität in der ersten beträgt dabei 27,2 % und in der zweiten Gruppe 45,2 %. Es liegt also eine deutliche Senkung der Sterblichkeit unter Antikoagulantien vor.

Die Ergebnisse sind nochmals in Tabelle V dargestellt.

Die Todesursache bei allen verstorbenen Patienten untersucht, ergab mit 69,8 % an erster Stelle das Herz-Kreislaufversagen, der Reinfarkt lag mit 16,3 % als Todesursache an zweiter Stelle. Es folgten Herzruptur mit 6,9 %, Embolien mit 4,6 % und schließlich Kammerflimmern mit 2,3 %.

Tabelle V

Letalität bei prognostisch ungünstigen Fällen

	Anzahl	gest.	%
mit AK	33	9	27,2
ohne AK	42	19	45,2
Total	75	28	37,3

Tabelle VI

Todesursachen bei 43 Todesfällen

Todesursache	Anzahl	%
Herz-Kreislaufversagen	30	69,8
Reinfarkt	7	16,3
Herzruptur	3	6,9
Embolie (Lungen-)	2	4,6
Kammerflimmern	1	2,3

Eine ähnliche Reihenfolge ergab sich bei ZAPFE (69) und LEHMANN (44).

Trotz der kleinen Anzahl von Patienten, die untersucht wurden, und der geringen Senkung der Letalität in der mit gerinnungshemmenden Mitteln behandelten Gruppe kann man den Antikoagulantien einen gewissen günstigen Effekt hinsichtlich der Sterblichkeit nicht absprechen. Wenn der Erfolg bei allen Patienten untersucht auch nicht so offensichtlich wie in großen Statistiken hervortritt, so ist zumindest in den letzten beiden Jahren der routinemäßigen Anwendung der Erfolg eindeutig sichtbar.

Zusammenfassend kann man sagen, daß die Antikoagulantien die Aussicht auf ein Überleben des Infarktes verbessern. Der Effekt der Behandlung ist dabei im Vergleich mit der Kontrollgruppe am größten bei Patienten mit kompliziertem Infarktbeginn und im 6. Lebensjahrzehnt.

Das Auftreten thromboembolischer Komplikationen in beiden Behandlungsgruppen.

Der Haupteffekt einer Antikoagulantienbehandlung soll es sein, über eine Herabsetzung der Blutgerinnung Komplikationen von Seiten des Blutes zu verhindern. Die Wirksamkeit der gerinnungshemmenden Behandlung müßte sich entsprechend in der Verminderung von Reinfarkten und thromboembolischen Komplikationen zeigen. Dabei ist das seltenere Auftreten von Lungeninfarkten, die eine lebensbedrohliche Komplikation darstellen und relativ häufig zum Tode führen, von besonderer Be-

deutung. Der Nutzen einer solchen Therapie wird damit deutlicher erkennbar, wenn man die thromboembolischen Komplikationen, nicht die Letalität in beiden Behandlungsgruppen vergleicht.

Unter den 161 Infarktpatienten wurden insgesamt 9 Fälle mit thromboembolischen Komplikationen beobachtet. Wie aus Tabelle VII hervorgeht, gehören 7 der betroffenen Patienten der unbehandelten und 2 der behandelten Gruppe an. In Prozenten ausgedrückt entspricht das einer Emboliehäufigkeit von 7 % in der einen und 3,2 % in der anderen Gruppe. Dabei muß berücksichtigt werden, daß bei einem in der behandelten Gruppe aufgeführten Fall nicht mit Sicherheit gesagt werden kann, ob sich die Embolie unter der Antikoagulantienbehandlung entwickelt hat oder nicht doch schon vorher aufgetreten ist. Es handelt sich hierbei um einen Patienten, der erst 14 Tage nach dem ersten Infarkt, einen Tag nach Ausbildung des Reinfarktes, mit Antikoagulantien behandelt wurde.

Todesfälle, verschuldet durch Embolien, kamen in der behandelten Gruppe nicht vor. In der Kontrollgruppe jedoch mußten zwei Lungenembolien als Todesursache registriert werden. Zwei weitere Lungeninfarkte verliefen nicht tödlich. Weiterhin wurden in dieser Gruppe zweimal eine Hirnembolie und eine periphere Embolie gezählt.

Unter den behandelten Patienten war neben dem nicht mit Sicherheit einzugruppierenden Fall von Lungenembolie noch ein solcher mit mehreren Hirnembolien vertreten. Trotz Verabreichung von Heparinoid und Thrombocid erlitt dieser Patient 3 Hirnembolien. Die Autopsie, durchgeführt im Senckenbergischen Pathologischen Institut der Universität, ergab einen dicken Abscheidungsthrombus auf dem Infarkttherd in der Vorderwand des linken Ventrikels, der für die Embolien verantwortlich war. Mit der gerinnungshemmenden Therapie war bei diesem Patienten erst 6 Wochen nach dem Infarkt begonnen worden.

Tabelle VII

Thromboembolische Komplikationen bei 161 Patienten

Art der Embolie	ohne AK		mit AK	
	Anzahl	gest.	Anzahl	gest.
Lungenembolie	4	2	1	-
Hirnembolie	2	-	1	-
periphere Embolie	1	-	-	-
Total	7	2	2	-
Prozent	7,0		3,2	

Emboliehäufigkeit bei 99 unbehandelten Patienten beträgt 7,0 %

Emboliehäufigkeit bei 62 mit AK behandelten Patienten beträgt 3,2 %.

Die Lungenembolie ist mit 5 Fällen die häufigste Komplikation embolischer Art. An zweiter Stelle folgt die Hirnembolie und an dritter die periphere Embolie.

Das Auftreten der Embolien zeigt ein Maximum vom Ende der 1. Woche bis Anfang der 2. Woche. Bis auf 2 Patienten waren alle über 60 Jahre, im Durchschnitt 65 Jahre alt. Das könnte darauf hinweisen, daß hinsichtlich der Thromboembolien die Schutzwirkung der Antikoagulantien im höheren Alter eine geringere ist, da bei älteren Patienten Gefäßveränderungen eine Rolle spielen.

Die Angaben in der Literatur über die Senkung der thromboembolischen Zwischenfälle schwanken zwischen 33 und 85 % (2, 12, 18, 24, 44, 48, 60, 67, 69). Die Mehrzahl der Autoren registrierte eine Abnahme dieser Komplikationen auf ein Drittel der erwarteten Anzahl. Auffallend ist das häufige Vorkommen von Thromboembolien in den ersten 14 Tagen nach dem Infarkt, oft mit Spitzenwerten in der 2. Woche (32, 44, 47, 65, 67). Entsprechend dieser Tatsache ergibt sich die Notwendigkeit eines frühzeitigen Beginns der Therapie, um einen möglichst sicheren Schutz zu gewährleisten (32, 67, 69).

Von insgesamt 43 Todesfällen wurden 32 autopsisch untersucht. Es fanden sich, wie aus Tabelle VIII ersichtlich, auf der unbehandelten Seite ein thrombosiertes Herzwandaneurysma, zwei frische Coronarthromben sowie zwei periphere arterielle und drei periphere venöse Thromben. Bei den unter Behandlung stehenden Patienten konnten 6 parietale Herzwandthromben und zwei intertrabekuläre Thromben festgestellt werden. Bei der Beurteilung der Ergebnisse muß berücksichtigt werden, daß 10 der unbehandelten Todesfälle nicht autopsisch untersucht wurden gegenüber einer fehlenden Sektion bei den behandelten Patienten. Weiterhin ist zu beachten, daß in drei Fällen mit der gerinnungshemmenden Therapie sehr spät begonnen wurde. Es bestand hier also die Möglichkeit zur Thrombenbildung auf dem Infarkttherd vor Einsetzen der Therapie.

Tabelle VIII

Autoptisch nachgewiesene Thromben bei 32 untersuchten Todesfällen (es entfallen auf die unbehandelte Gruppe 18 Autopsien und auf die behandelte Gruppe 14).

ohne AK		mit AK	
thrombosiertes		parietale	
Herzwandaneurysma	1	Herzwandthromben	6
frische		intertrabekuläre	
Coronarthromben	2	Thromben	2
periphere arterielle			
Thromben	2		
periphere venöse			
Thromben	3		
Total	8	Total	8

Der Einfluß der Antikoagulantien auf die Reinfarkthäufigkeit.

Wie aus verschiedenen anderen Statistiken (10, 11, 12) und auch aus den vorliegenden Untersuchungen hervorgeht, sinkt mit jedem weiteren Infarkt die Überlebenschance beträchtlich. Nach dieser Zusammenstellung hatten 152 Kranke bei der Aufnahme ihr erstes Infarktereignis. Die Letalität in dieser Gruppe betrug 24,4 %. Von den restlichen 9 Patienten, die nach dem zweiten Infarkt aufgenommen wurden, starben 6 Patienten, also 66,6 % (Tabelle IX). Hieraus ergibt sich die Notwendigkeit, das Auftreten von Reinfarkten möglichst weitgehend zu verhindern. Die bedeutsame Rolle der Antikoagulantien hierbei wurde schon mehrfach hervorgehoben (60, 67). Jedoch auch gegenteilige Stimmen wurden laut, nach denen die Reinfarktzahl durch gerinnungshemmende Behandlung keine oder eine nur geringe Verminderung erfahren habe (47, 64). ZOLLIKOFER (71) stellte in seiner Behandlungsgruppe überraschend viele Reinfarkte fest. Ein gewisser günstiger Effekt ließ sich aber insofern nachweisen, als die Letalität der mit Antikoagulantien behandelten Reinfarktpatienten eine niedrigere war als in der Kontrollgruppe. Damit wären die Antikoagulantien auch in dieser Hinsicht nicht völlig nutzlos und ihre Anwendung durchaus gerechtfertigt.

Tabelle IX

Letalität nach dem 1. und 2. Infarkt.

	Anzahl	gest.	%
1. Infarkt	152	37	24,4
2. Infarkt	9	6	66,6

Die Auswertung der zur Verfügung stehenden Krankengeschichten im Hinblick auf die Häufigkeit von Reinfarkten während der stationären Behandlung ergab folgendes Bild: Wie aus Tabelle X und Abbildung IV ersichtlich, traten bis zum 100. Tag nach dem Infarkt, der zur Klinikaufnahme führte, in der Kontrollgruppe 14 Reinfarkte auf. Das entspricht einer Häufigkeit von 14,4 %. Demgegenüber findet man in der behandel-

Tabelle X

Auftreten der Reinfarkte bei 161 Patienten.

Zeit nach dem Infarkt	ohne AK		mit AK	
	Anzahl	gest.	Anzahl	gest.
1. Tg.	1	1	-	-
2. Tg.	1	1	-	-
3. - 7. Tg.	2	-	1	1
8. - 14. Tg.	3+3 ^{o)}	2+1 ^{o)}	1 ^{x)}	1
15. - 21. Tg.	-	-	-	-
22. - 50. Tg.	1 ^{o)}	-	1 ^{x)}	-
51. - 75. Tg.	1	-	1 ^{x)}	1
76. -100. Tg.	2	2	-	-
Total	14	7	4	3
Prozent	14,1	50	6,4	75
=====				
4. Monat	1	-	-	-
9. Monat	1	-	-	-
11. Monat	2	-	1 ^{x)}	-
2. Jahr	4	3	-	-
3. Jahr	1	-	-	-

x) Der Reinfarkt trat erst nach Beendigung der AK-Behandlung auf.

o) Nach dem Infarkt wurde mit der AK-Behandlung begonnen.

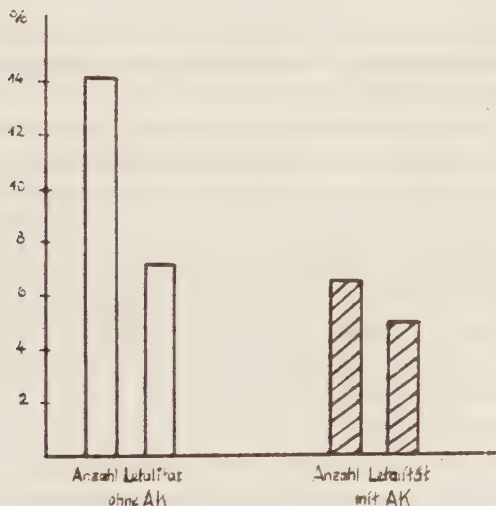
ten Gruppe nur 4 Patienten mit Reinfarkten (6,4 %). Damit liegt die Zahl der Reinfarkte in der behandelten Gruppe um etwa 50 % niedriger als im gleichen Zeitraum in der Kontrollgruppe. Bei einer genaueren Betrachtung der Reinfarktpatienten der Behandlungsgruppe konnte folgende Feststellung gemacht werden : 3 der 4 Patienten erlitten ihren 2. Infarkt nicht unter der gerinnungshemmenden Therapie. Bei ihnen war die Antikoagulantienbehandlung schon abgeschlossen. In einem Fall trat der Reinfarkt 10 Tage nach Beendigung einer 2-tägigen Behandlung auf. In

den 2 anderen Fällen stellte sich der Reinfarkt 7 und 25 Tage nach Be-
endigung einer 32- und 17-tägigen Therapie mit Antikoagulantien ein.
Im Endeffekt konnte also nur 1 Reinfarkt zur Zeit der Behandlung beob-
achtet werden.

Die Sterblichkeit nach dem Reinfarkt lag in der behandelten Gruppe hö-
her als in der Kontrollgruppe. Während in der einen 3 Patienten (75 %) starben, waren es in der anderen Gruppe 7 Patienten (50 %). Bei der Be-
urteilung der Ergebnisse darf jedoch nicht vergessen werden, daß 4 der
Kontrollgruppenpatienten nach dem Infarkt unter Antikoagulantienbehand-
lung standen. Im Gegensatz dazu erhielt nur 1 Patient der behandelten
Gruppe nach dem 2. Infarkt Antikoagulantien. Das positive Ergebnis in
der Kontrollgruppe ist vielleicht durch die Behandlung bedingt.

Abbildung IV

Anzahl der Reinfarkte und Letalität bei 161 Patienten.



Ohne AK : 14 Reinfarkte = 14,1 % davon 7 Todesfälle = 7,0 %

Mit AK : 4 Reinfarkte = 6,4 %, davon 3 Todesfälle = 4,8 %

Soweit bekannt geworden, sind auch die nach der Entlassung aufgetretenen Reinfarkte in Tabelle X eingetragen. Auffällig ist wiederum die Häufigkeit derselben bei Patienten, die keine Antikoagulantien erhielten. Es konnten allein 9 Reinfarkte in dieser Gruppe gezählt werden, die sich auf 6 Patienten verteilen. Von diesen starben 3 nach dem Infarktrezidiv. Aus der behandelten Gruppe wurde nur 1 Fall bekannt, der außerdem zum Zeitpunkt des Reinfarktes nicht mehr mit Antikoagulantien behandelt wurde.

Die Ergebnisse zeigen, daß Thromboembolien und Reinfarkte durch die gerinnungshemmende Behandlung zwar nicht vollständig verhindert werden können, jedoch eine deutliche Verminderung dieser Komplikationen erreicht werden kann.

Hämorrhagische Zwischenfälle als Folge der Therapie.

Ein Gefahrenmoment der Antikoagulantienbehandlung sind die hämorrhagischen Komplikationen. Um diese weitgehend auszuschalten, ist eine sorgfältige Beobachtung der Gerinnungsverhältnisse notwendig. Wichtig ist dabei, daß der Kreislauf überwacht wird, da eine kardiale Insuffizienz mit Leberstauung zu einer Gerinnungsverzögerung führt, die sich in einer erhöhten Empfindlichkeit gegenüber Cumarin-Präparaten bemerkbar macht.

Umgekehrt erfordert die Aktivierung der gerinnungsfördernden Mechanismen nach Wiedereinsetzen der Kompensation eine höhere Dosierung (8, 33, 34). Soweit der Quickwert im therapeutischen Bereich gehalten wird, sind die Antikoagulantien nahezu gefahrlos. Bei fehlenden Kontraindikationen gehören Blutungen nach FLACH (13) zu Seltenheiten. Die Gegenindikationen ergeben sich aus der Tatsache, daß die Antikoagulantien ihre Wirkung über eine Herabsetzung des Gerinnungspotentials ausüben. Eine Zusammenstellung der Kontraindikationen ist bei WRIGHT (67) zu finden. Hämorrhagien unbekannter Ursache, d. h. Blutungen weder durch nicht beachtete Kontraindikationen noch durch zu starke Senkung des Prothrombinspiegels hervorgerufen, kommen ebenfalls vor. Nach JAKOW (31) spielt die mit der Dicumaroltherapie verbundene Kapillarwandschädigung eine wesentliche Rolle bei den während der Behandlung aufgetretenen Spontanblutungen.

Blutungszwischenfälle in der behandelten Gruppe traten bei 4 Kranken

auf. Davon waren 2 Blutungen leichter und 2 schwerer Art. Es handelte sich in einem Fall um Nasenbluten bei einem 60-jährigen Patienten, im anderen Fall bildeten sich bei einer Patientin Hämatome aus.

Schwere Blutungen kamen bei einem 64-jährigen Patienten unter der Behandlung vor. Als erstes Zeichen wurden blutig-seröse Stuhlbeimengungen beobachtet, als deren Ursache die Antikoagulantien nicht eindeutig beschuldigt werden konnten. Der Patient wurde mit Indalitan behandelt. Der Quickwert lag zu dieser Zeit nie unter 8 %. 6 Wochen nach der Entlassung, der Patient war weiter mit Indalitan behandelt worden, kam es zu einer leichten Nierenblutung, und tags darauf trat eine starke Hämaturie auf. Es bestand bei einem Quickwert unter 1 % eine starke Blutungsneigung. Das Hb war auf 6,7 g% abgesunken, die Erythrozyten auf 2,05 Mill. vermindert. Nachdem die Antikoagulantien abgesetzt wurden, und nach einer Bluttransfusion von 2 x 500 ml kamen die Blutungen zum Stehen. Die Erythrozyten waren auf 2,8 Mill. und das Hb auf 9,5 g% wieder angestiegen. Da schon bei geringen Indalitangaben Blutungsneigung bestand, wurde auf eine Fortsetzung der Antikoagulantienbehandlung verzichtet.

Ein weiterer sehr schwerer Zwischenfall infolge der Behandlung ereignete sich bei einem 51-jährigen Patienten. Bei ihm bildete sich am 6. Behandlungstag ein sublinguales Hämatom aus, das eine Tracheotomie erforderlich machte. Der Quickwert lag am 13. Tag bei 15,2 % und am 17. Tag, also einen Tag nach Ausbildung des Hämatoms, bei 21 %. 24 Tage nach dem Infarkt bekam der Patient Nasenbluten sowie riesige Blutungen ins Bindegewebe der Unterarmmuskulatur. Das Hb war auf 5,2 g% abgesunken. Die Antikoagulantien wurden abgesetzt, und der Patient erhielt Blutkonserven. Es erscheint erwähnenswert, daß die Behandlung bei diesem Kranken mit Streptokinase begonnen wurde. Dem Patienten wurden am 1. Tag nach dem Infarkt 1,5 Mill. Einh. und am 2. Tag 2,0 Mill. Einh. Streptokinase sowie vom 2. bis zum 6. Tag Heparin verabreicht. Danach wurde die Therapie mit Indalitan fortgesetzt. Die einzelnen Daten sind nochmals in Tabelle XI aufgeführt.

Auf die Gefahren einer kombinierten Behandlung mit Streptokinase und Antikoagulantien hat JÜRGENS (37, 38) hingewiesen. Er erklärte die dabei auftretende Blutungsneigung wie folgt: Die Verabreichung größerer Mengen Streptokinase führt im Stadium der Plasminogenschöpfung zu einem Anstieg von spezifischem Plasmin, dem Antithrombin VI und damit zu einer Hemmung der Polymerisation des Fibrinogen zu Fibrin. Diese Gerinnungsstörung macht sich in einer Verlängerung der Heparin-

toleranztest-Zeit bemerkbar. Erfolgt nun im Anschluß an die Fibrinolyse-therapie eine Heparinisierung, so kann es unter Umständen zu Blutungen kommen.

Während die fibrinolytische Therapie an sich ein geringeres Blutungsrisiko darstellt als die Behandlung mit Antikoagulantien, steigt jedoch die Blutungsneigung erheblich, wenn im Anschluß an Streptokinase die Therapie mit Heparin fortgesetzt wird.

Ebenso beobachteten POLIWODA und Mitarb. (53) hämorrhagische Zwischenfälle nach einer fibrinolytischen Therapie nur dann, wenn die Behandlung mit Heparin fortgesetzt wurde. Nach ihrer Meinung ist es möglich, daß die Auflösung des wenn überhaupt vorhandenen endovasalen Fibrinfilmes durch Fibrinolytica dabei eine Rolle spielt.

Das Ergebnis von 4 Zwischenfällen hämorrhagischer Art unter 62 behandelten Patienten bedeutet eine Häufigkeit von 6,5 % dieser Komplikationen. Das ist eine nicht zu unterschätzende Frequenz und Gefahr, wenn auch keine der klinisch beobachteten Hämorrhagien den Tod zur Folge hatte. Jedoch dürfen nicht alle Blutungszwischenfälle der Antikoagulantientherapie zur Last gelegt werden. So konnte in dieser Patientenserie ein Fall beobachtet werden, bei dem sich 50 Tage nach dem Intarkt petechiale Blutungen einstellten. Der Patient hatte keine Antikoagulantien erhalten.

Die in der Literatur mitgeteilten Beobachtungen zeigen Blutungskomplikationen von 0,7 bis 30 % (3, 9, 41, 44, 60, 65). Dabei ist die Schwere der Hämorrhagie von Interesse. McDEVITT (9) und WOLLHEIM (64) beschrieben durch Hämorrhagien verschuldete Todesfälle. Bei WRIGHT (67) werden Blutungen in 8,6 % der behandelten Fälle angegeben, davon sind jedoch nur 0,7 % von klinischer Bedeutung. Todesfälle, verschuldet durch Hämorrhagien, konnten bei ihm während der sechswöchigen Beobachtungsdauer nicht festgestellt werden. Ebenso traten bei anderen Autoren (12, 54, 60) keine tödlichen Blutungen auf.

Tabelle XI

Blutungszwischenfälle bei 62 Fällen von AK Behandlung

Art d. Blutung	Zeitpunkt d. Auftretens	Quickwert	Antikoagulans
1. Nasenbluten	38 Tg. nach d. Inf.	36 Tg. 29 %	Phenylindandion
2. Sublinguales Hämatom	16. Tg.	13. Tg. 13 % 17. Tg. 21 % 19. Tg. 48 %	Streptokinase, Heparin Indalitan
Nasenbluten Bindegewerbs- blutungen	24. Tg.	27. Tg. 89 % 28. Tg. 140 %	
3. Blutig-seröse Stuhlbeimeng.		> 8 %	Indalitan
Nierenblutung Hämaturie	105. Tg.	< 1 %	
3. Hämatome	2. Wo.	> 19,5 %	Indalitan

Die Blutungshäufigkeit bei 4 Zwischenfällen unter 62 behandelten Patienten beträgt 6,5 %.

Das Auftreten der Herzruptur in beiden Behandlungsgruppen.

Eine gefährliche, gewöhnlich mit tödlichem Ausgang einhergehende Komplikation des Herzinfarktes stellt die Myokardruptur dar. Von dieser werden im allgemeinen nur Infarktpatienten höheren Alters betroffen (39). KISS (39) konnte nachweisen, daß in den Jahren 1940 bis 1949 die Herzrupturen von 0,09 % auf 0,34 % aller Sektionen zugenommen haben. Es handelt sich dabei nicht um eine nur scheinbare Zunahme infolge der häufigeren Myokardinfarkte. KISS, sieht vielmehr in der Vergreisung der Bevölkerung die Ursache für das Ansteigen der Rupturen. In der Literatur wird an verschiedenen Stellen darauf hingewiesen, daß die Herzruptur bei mit Antikoagulantien behandelten Patienten häufiger auftritt als bei unbehandelten Kranken (28, 43). Bei LEE (43) waren die Rupturen mit 12 % in der behandelten Gruppe fünfmal häufiger als in der Kontrollgruppe. Andere Autoren konnten eine Zunahme dieser Komplikationen nach Antikoagulantien nicht beobachten (6, 11, 25, 32).

In der hier untersuchten Serie von 161 Infarktpatienten wurden 3 Fälle mit Herzruptur isoliert. Die Daten der 3 Rupturpatienten sind in Tabelle XII zusammengestellt.

Tabelle XII

Herzrupturen unter 161 Patienten

Geschl.	Alter	Zeitpunkt d. Ruptur	Lokalisation	AK	Anamnese
♂	61	20. Tg. nach Inf.	Vorderwand-septeumbereich li. V.	-	-
♂	66	9. Tg. nach Reinf.	Vorderwand li. V.	+	Hyper-tonie
♂	84	8. Tg. nach Inf.	Hinterwand li. V.	-	-

Rupturhäufigkeit bei 4 Rupturen unter 161 Patienten = 1,8 %

Rupturhäufigkeit in der unbehandelten Gruppe = 2,0 %

Rupturhäufigkeit in der behandelten Gruppe = 1,6 %

Es handelt sich in allen drei Fällen um männliche Patienten im Gegensatz zu den Beobachtungen von NESVADBA (50), der einen auffallend hohen Prozentsatz der Myokardrupturen beim weiblichen Geschlecht fand. WRIGHT (67) erklärt sich das vermehrte Auftreten von Rupturen bei Frauen durch die häufigere Hypertonieanamnese in diesem Geschlecht. Eine Hypertonie in der Vorgeschichte konnte bei den hier besprochenen Patienten nur in 1 Fall gefunden werden. Der Patient litt seit 20 Jahren an einer Hypertonie mit einem systolischen RR über 200 mm Hg. LEE (43) gibt bei 80 % der Rupturpatienten eine Hypertonie an.

Die autopsisch gefundenen Nekroseherde waren bei allen 3 Patienten relativ groß. Die weit ausgedehnte Infarktzone scheint ein zur Ruptur prädisponierender Faktor zu sein. Zweimal war die Perforation im Vorderwandbereich lokalisiert, in einem anderen Fall in der Hinterwand. NESVADBA (50) gibt die Vorderwand des linken Ventrikels zwischen Spitze und Basis mit 64 % als häufigste Lokalisation der Perforation an. Hier herrscht auch systolisch die höchste Belastung. An zweiter Stelle tritt die Ruptur an der Hinterwand des linken Ventrikels auf.

Die Herzruptur ist eine Frühkomplikation. Bei zwei Patienten ereignete sie sich zu Beginn der 2. Woche nach dem Infarkt, beim 3. Patienten am 20. Tag. Das Maximum der Komplikationen innerhalb der ersten beiden Wochen wird auch von anderen Autoren bestätigt (32, 43, 50, 67).

Die Rolle der Antikoagulantien in Bezug auf Hämoperikard mit und ohne Herzruptur wird unterschiedlich diskutiert. Von den 3 hier aufgeführten Patienten, die eine Herzruptur erlitten, stand nur einer unter Antikoagulantienbehandlung. Der Quickwert überschritt nie die untere Grenze des therapeutischen Bereichs. Auf eine Häufung von Rupturen innerhalb der behandelten Gruppe kann aus diesem Ergebnis nicht geschlossen werden.

An Hand von tierexperimentellen Versuchen konnte DEUTSCH (7) feststellen, daß Antikoagulantien die Faserbildung hemmen. Die bindegewebige Heilung erfolgt also mit Antikoagulantien langsamer als ohne solche. Demnach wäre es rein theoretisch möglich, daß durch die Therapie Herzrupturen begünstigt werden.

Inwieweit das Fehlen wandständiger Thromben auf dem infarzierten Herzteil für das Auftreten von Myokardrupturen eine Rolle spielt, ist fraglich.

Ein Einfluß der Antikoagulantien auf die Rupturhäufigkeit scheint möglich, wenn man bedenkt, daß durch die Behandlung eine protrahierte Blutsickerung, subendokardiale Hämorrhagien und Hämatome verursacht

werden können (50). Während einige Autoren auch von einer Häufung der Herzruptur berichten (43, 65, 67), konnten andere jedoch keine Zunahme dieser Komplikationen feststellen (6, 25, 32). GOLDSTEIN (19) beobachtete freie große Hämorrhagien in den Perikardraum ohne Ruptur nur bei Dicumarol behandelten Patienten. Im Gegensatz dazu stellte DAHM (6) keine Häufung von Hämoperikard ohne Ruptur unter Antikoagulantien fest. Ebenso fanden ZOLLINGER und Mitarb. (70) bei Routineuntersuchungen keine augenfällige Vermehrung intramuraler Blutungen.

Ob also die Antikoagulantien tatsächlich der Herzruptur Vorschub leisten, konnte noch nicht mit Sicherheit bewiesen werden. Ein eindeutiger statistischer Nachweis ist auch insofern schwer zu erbringen, da die Myokardruptur eine relativ seltene Komplikation darstellt (18). Selbst in der Annahme, daß durch die Antikoagulantien das Risiko der Herzruptur vergrößert würde, könnte man heute nicht mehr auf ihre Anwendung verzichten, da der Nutzen den möglichen Schaden bei weitem überwiegt.

Unverträglichkeitserscheinungen bei Anwendung von Antikoagulantien.

Nebenerscheinungen als Folge der Therapie wurden nur in einem Fall bekannt. Bei einer 60-jährigen Patientin trat nach Heparinbehandlung stärkerer Haarausfall auf. Die Erscheinung ging zurück und die Therapie konnte mit Idalitan fortgesetzt werden. Hautnekrosen, wie sie nach Antikoagulantienbehandlung von FRIES (16), LEYPOLD (45) und HALHUBER (23) beschrieben wurden, konnten bei dieser Patientenserie nicht beobachtet werden.

Langzeittherapie

Während die Behandlung des akuten Myokardinfarktes mit Antikoagulantien heute von der Mehrzahl der Autoren anerkannt wird, bestehen betreffs Langzeittherapie noch geteilte Meinungen. Es erhebt sich vor allem die Frage, ob alle Patienten dieser Therapie zugeführt werden sollen. Für die Fortsetzung der Behandlung über die akute Phase hinaus, machen eine

Reihe von Autoren verschiedene Voraussetzungen zur Bedingungen. Als Indikation für eine Langzeittherapie gelten Reinfarkte und schwerste Infarkte, häufige stenokardische Beschwerden und wiederholtes Auftreten von thromboembolischen Komplikationen, kurz, besonders gefährdete Fälle (20, 29, 41, 59, 66). Andererseits weisen RENSCHLER und Mitarb. (54) darauf hin, daß die Mortalität bei den Infarktpatienten nach Absetzen der Therapie ungefähr 30 % beträgt. Es sei demnach unverantwortlich, mit dem Ende der stationären Behandlung die Therapie abzubrechen. Auch FLEISCHHACKER (14), JÜRGENS (36) und ZOLLIKOFER (71) behandelten unabhängig von obigen Indikationen möglichst jeden Patienten für längere Zeit. Hinsichtlich des Alters wird von der Mehrzahl der Autoren zu einer vorsichtigen Behandlung geraten (14, 20, 59). Jürgens (36) lehnt die Behandlung ausgesprochen seniler Patienten ab.

Von den 62 während des Klinikaufenthaltes schon eingestellten Patienten wurden 16 nach der Entlassung ambulant weiterbehandelt. Die Fortsetzung der Behandlung nach der Entlassung war, wie aus Abbildung I hervorgeht, von unterschiedlicher Dauer. Außerdem sind in dieser Darstellung nach 25 Infarktpatienten aufgeführt, bei denen die Antikoagulantientherapie ambulant begonnen wurde.

Komplikationen hämorrhagischer Art traten während der ambulanten Behandlung in 3 Fällen auf. 2 Patienten hatten vorübergehend eine Hämaturie. Der Quickwert war in einem Fall auf 9,4 % abgesunken. Mit Vitamin K₁ konnte der Zwischenfall behoben werden. Bei einem anderen Patienten traten im Abstand von 4 Wochen 2 Hämaturien auf. Die Quickwerte betrugen 12,2 % bei der ersten und 7,2 % bei der zweiten Blutung. Als Gegenmedikation wurde Vitamin K verabreicht. Im 3. Fall handelt es sich um einen Patienten, der schon während der stationären Behandlung Blutungszwischenfälle erlitt und deshalb schon oben beschrieben wurde. Von einer Zunahme hämorrhagischer Komplikationen während der Langzeitbehandlung kann auf Grund dieser Beobachtungen nicht gesprochen werden.

Reinfarkte und thromboembolische Komplikationen während der ambulanten Behandlung wurden nicht bekannt. Im Vergleich mit den 9 festgestellten Reinfarkten der nicht behandelten Patienten und den 4 Reinfarkten, die nach Beendigung der Antikoagulantientherapie auftraten (Tabelle X), zeigt sich der Vorteil einer Antikoagulantienbehandlung über die akute Phase hinaus.

Ergebnis der Nachuntersuchung einzelner Patienten

Um prüfen zu können, ob nach Abschluß der stationären Behandlung noch Beschwerden bestanden oder neu aufgetreten waren, wurden Patienten, soweit erreichbar, zu einer Rücksprache bestellt. Dabei ergab sich, daß 33 % der nicht mit Antikoagulantien behandelten Patienten beschwerdefrei geblieben waren, während 41,6 % der befragten Patienten aus der behandelten Gruppe angaben, ohne Beschwerden zu sein. Das Ergebnis der Befragung ist in Tabelle XIII zusammengestellt.

Tabelle XIII

Auftreten pectanginöser Zustände nach der Entlassung bei 45 befragten Patienten
(6 Monate bis 7 Jahre nach dem Infarkt)

Behandlg.	Anzahl	keinerlei od. selten Beschwerd.	wiederholt Beschwerd.	häufig bis ständig Beschwerd.
ohne AK	33	11	9	13
mit AK	12	5	4	3
Total :	45	16	13	16

III Zusammenfassung

Es wird von 161 Infarktpatienten berichtet, von denen 62 mit Antikoagulantien behandelt wurden. Soweit auf Grund dieses kleinen Zahlenmaterials überhaupt eine Beurteilung möglich ist, hat man doch den Eindruck, daß die Behandlung einige Erfolge zeigte. Dies kommt besonders bei Betrachtung der letzten beiden Jahre 1962 und 63 zum Ausdruck, in denen die Antikoagulantien routinemäßig angewandt wurden. Im ganzen gesehen zeigte sich hinsichtlich der Letalität nur eine geringe Besserung gegenüber den unbehandelten Patienten. Die Reinfarkte und Thromboembolien waren in der behandelten Gruppe weniger häufig vorgekommen als in der Vergleichsgruppe. Hämorrhagische Zwischenfälle während der stationären Behandlung traten bei 4 Patienten auf. Todesfälle infolge der Therapie waren nicht zu verzeichnen. Auch eine Häufung der Herzruptur unter den behandelten Patienten trat nicht ein. Im Hinblick auf diese Ergebnisse und die Mehrzahl der in der Literatur berichteten Erfolge, ist es gerechtfertigt, den Antikoagulantien einen bedeutenden Platz in der Therapie des akuten Herzinfarktes einzuräumen.

- 1) ABRAHAM, D.G. u. Sh.Howarth :
Brit. Heart J. 12, 429 (1950)
- 2) ANDERSON, G.M. u. E.Hull :
Amer. Heart J. 39, 697 (1950)
- 3) ASCHENBRENNER :
Med. Klin. 51, 716 (1956)
- 4) BANSI, Zieger, Meyer-Flemming :
Med. Klin. 48, 487 (1953)
- 5) BEAUMONT, J.L., H.Chevalier, J.Lenegre :
Amer. Heart J. 45, 756 (1953)
- 6) DAHM, K. :
Med. Welt 1962, 2626
- 7) DEUTSCH, E., L. Benda, W. Zischka :
Thromb. Diath. haemorrh. 2, 510 (1958)
- 8) DEUTSCH, E. :
Regensb. Jb. ärztl. Fortb. 7, 104 (1959)
- 9) MC DEVITT u. Mitarb. :
J. Amer. med. Assoc. 166, 592 (1958)
- 10) DOSCHER, N. u. C.A. Poindexter :
Amer. J. Med. 8, 623 (1950)
- 11) EGGERS, P. :
Münch. med. Wschr. 104, 2388 (1962)
- 12) FISCHER, C. u. J. Scharper :
Münch. med. Wschr. 103, 1821 (1961)
- 13) FLACH, K. -H. :
Münch. med. Wschr. 103, 2031 (1961)
- 14) FLEISCHHACKER :
Wien. med. Wschr. 112 (1962)
- 15) FRIEDBERG, C.K. :
J. Amer. med. Ass. 180, 307 (1962)
- 16) Fries, K. :
Gynaecologia 148, 47 (1959)
- 17) GILBERT, N.C. u. A. Nalefski :
J. Lab. clin. Med. 34, 797 (1945)
- 18) GILCHRIST, R. u. J. Tulloch :
Brit. Heart J. 12, 425 (1950)
- 19) GOLDSTEIN, R. u. L. Wolff :
J. Amer. med. Ass. 146, 616 (1951)

- 20) GOOSSENS :
Z. f. ärztl. Fortbildung Heft 8 (1963)
- 21) GOOSSENS :
Klin. Wschr. 36, 524 (1958)
- 22) GROEDEL, F. M. :
Drsch. med. Wschr. 76, 143 (1951)
- 23) HALHUBER :
Wien. med. Wschr. 112 (1962)
Symp. üb. Langzeittherap. m. Antikoagul., Innsbruck 1961
- 24) HEINECKER, R. :
Medizinische 1647 (1953)
- 25) HILDEN, K., Iversen, F. Raaschou, M. Schwartz :
Lancet II, 327 (1961)
- 26) HOCKERTS, Th., G. Mühlke :
Cardiologica (Basel) 26, 34 (1955)
- 27) HONEY, G. E. u. S. C. Truelove :
Lancet I, 1155 u. 1209 (1957)
- 28) HUEBER, E. F. :
Wien. klin. Wschr. 73, 293 (1961)
- 29) HUEBER, E. F. :
Wien. med. Wschr. 112 (1962), Symp. üb. Langzeittherap. m.
Antikoagulant., Innsbruck (1961)
- 30) JAKOBS, A. L. : Amer. Heart J. 65, 716 (1963)
- 31) JAKOW, R. :
Med. Klin. 44, 1288 (1949)
- 32) JASINSKI, B. :
Schweiz. med. Wschr. 88, 264 (1958)
- 33) JÜRGENS, J. :
Z. klin. Med. 146, 516 (1950)
- 34) JÜRGENS, J. :
Fol. haemat. 71, 669 (1963)
- 35) JÜRGENS, J. :
Internist 1, 6, 242 (1960)
- 36) Jürgens, J. :
Wien. med. Wschr. 112 (1962), Symp. üb. Langzeittherap. m.
Antikoagulant., Innsbruck 1962
- 37) JÜRGENS, J. :
V. Hamb. Symposium üb. Blutgerinnungs.
Thromb. Diath. haemorrh., Suppl. 3, 7, 163 (1962)
- 38) JÜRGENS, J. :
Klin. Wschr. 42, 539 (1964)

- 39) KISS, A.:
Wien.Z. inn. Med. 31, 481 (1950)
- 40) KOLLER, F.:
Schweiz. med. Wschr. 92, 769 (1962)
- 41) KOMMERELL, B.:
Med. Klin. 58, 928 (1963)
- 42) LASCH, H. A., K. Mechelke, E. Nusser, H. H. Sessner :
Dtsch. Arch. klin. Med. 205, 131 (1958)
- 43) LEE, K. T. u. R. M. O. Neal :
Amer. J. Med. 21, 555 (1956)
- 44) LEHMANN, H. u. Dönhardt :
Z. f. Kreisl. Forsch. 49, 133 (1960)
- 45) LEYPOLD, F. u. M. Carniel :
Münch. med. Wschr. 103, 1675 (1961)
- 46) LOSNER, S., B. W. Volk u. S. M. Aronson :
Amer. Heart J. 54, 225 (1957)
- 47) LÖFFLER, W. u. M. Schnebli :
Dtsch. med. Wschr. 80, 305 (1955)
- 48) MARX :
Dtsch. med. Wschr. 80, 443 (1955)
- 49) MEYERS, L. u. C. A. Poindexter :
Amer. Heart J. 31, 27 (1946)
- 50) NESVADBA, P.:
Cardiologica (Basel) 26, 103 (1955)
- 51) PAPACHARALAMPOUS, N. u. H. U. Zollinger :
Schweiz. med. Wschr. 83, 859 (1953)
- 52) PETZOLD, F. A.:
Münch. med. Wschr. 104, 1549 (1962)
- 53) POLIWODA, H., R. Schröder, F. Heckner :
Dtsch. med. Wschr. 88, 218 (1963)
- 54) RENSCHLER, H. E. u. F. Hartmann :
Dtsch. med. Wschr. 87, 2281 (1962)
- 55) RICHARDS, R. L.:
Brit. med. J. I, 820 (1962)
- 56) ROSENTHAL, R. L. u. C. J. E Weaver :
Circulation VI, 257 (1952)
- 57) RUSSEK, H. I. u. B. L. Zohmann :
J. Amer. med. Ass. 163, 922 (1957)
- 58) RYTAND, D. A.:
Arch. internat. Med. 88, 207 (1951)

- 59) SAILER,
Wien. med. Wschr. 112 (1962), Symp. üb. Langzeittherap.
m. Antikoagulant., Innsbruck 1962.
- 60) SCHENK, H. :
Ärztl. Wschr. 26, 457 (1955)
- 61) STEIN, E. :
in : "Die thromboembolischen Erkrankungen und ihre Behand-
lung" von Th. Maegeli, P. Matis u. a.
- 62) SZCZEKLIK, E. A. u. Janiakowa :
Ztbl. inn. Med. 12, 639 (1957)
- 63) WOLLHEIM, E. :
Dtsch. med. Wschr. 81, 2084 (1956)
- 64) WOLLHEIM, E. :
Münch. med. Wschr. 103, 847 (1961)
- 65) WRIGHT, I. S., C. D. Marple u. D. F. Beck :
Amer. Heart J. 36, 801 (1948)
- 66) WRIGHT, I. S. :
Medizinische 613 (1952)
- 67) WRIGHT, I. S., C. D. Marple u. D. F. Beck :
Myocardial Infarction New York 1954
- 68) WRIGHT, J. S., O. F. Beck, C. O. Marple :
Lancet 82 (1954)
- 69) ZAPFE, H. u. P. Sonneberg :
Dtsch. med. Wschr. 77, 1054 (1952)
- 70) ZOLLINGER, H. U. u. Papachoralampous :
Schweiz. med. Wschr. 83, 859 (1953)
- 71) ZOLLIKOFER :
Wien. med. Wschr. 112 (1962), Symp. üb. Langzeittherap.
m. Antikoagulant., Innsbruck 1962

Lebenslauf

Am 21.4.1940 wurde ich als Tochter des Studienrates Walter P o s e r und seiner Ehefrau Lisbet geb. Mönnig in Markneukirchen geboren.

Von 1946 - 1954 besuchte ich die Grundschule in Zella-Mehlis und Suhl, anschließend die Oberschule in Suhl. Dort legte ich im Juni 1958 die Reifeprüfung ab.

Nach dem Abitur hatte ich mich für das Medizinstudium an der Universität in Jena beworben, wurde jedoch abgelehnt. Nach einem praktischen Jahr, das ich im VEB Simson Suhl absolvierte, sollte ich mich von neuem bewerben.

1959 verließ ich jedoch mit meinen Eltern die Zone. Nach dem Notaufnahmeverfahren in Berlin siedelten wir nach Oberursel um. Im März 1960 legte ich an der Christophorus-Schule in Oberurff die Ergänzungsprüfung für Sowjetzonenabiturienten ab.

Im Sommersemester 1960 begann ich an der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main mit dem Medizinstudium. Hier bestand ich im März 1961 die naturwissenschaftliche Vorprüfung und im Oktober 1962 die ärztliche Vorprüfung.

Im Wintersemester 1962/63 war ich an der Universität in Freiburg/Breisgau immatrikuliert. Anschließend kehrte ich nach Frankfurt a. M. zurück.

Unter Leitung von Herrn Professor Dr. med. J. Jürgens begann ich 1963 mit der Dissertationsarbeit. Im Winter 1965 beabsichtige ich das Staatsexamen abzulegen.

Oberursel, d. 1.10.1965

Gudrun P o s e r

Verzeichnis meiner akademischen Lehrer :

Prof. Dr. med. R. Altmann	Innere Medizin
Prof. Dr. med. Dr. Dr. W. Artelt	Geschichte der Medizin
Prof. Dr. med. H. Betke	Hygiene u. Arbeitsmedizin
Priv. Doz. Dr. med. R. Bieger	Innere Medizin
Priv. Doz. Dr. med. H. K. Brehm	Geburtshilfe u. Frauenheilkunde
Prof. Dr. med. F. Büchner	Allgemeine Pathologie u. pathologische Anatomie
Priv. Doz. Dr. med. H. Contzen	Chirurgie
Prof. Dr. med. H. Cramer	Geburtshilfe u. Frauenheilkunde
Prof. Dr. M. Czerny	Experimentalphysik
Prof. Dr. H. Danzer	Angewandte Physik
Priv. Doz. Dr. med. R. Degkwitz	Neurologie und Psychiatrie
Prof. Dr. med. J. Frey	Innere Medizin
Prof. Dr. med. H. Frick	Anatomie
Prof. Dr. med. J. Gerchow	Gerichtliche u. soziale Medizin
Prof. Dr. med. R. Geißendörfer	Chirurgie
Prof. Dr. R. Giersberg	Zoologie
Prof. Dr. med. K. Greven	Physiologie
Prof. Dr. med. O. Grüner	Gerichtliche und soziale Medizin
Prof. Dr. med. E. Güntz	Orthopädie
Prof. Dr. med. R. Haas	Hygiene u. Bakteriologie
Prof. Dr. W. Halbsguth	Botanik
Dr. L. Hauf	Gewerbehygiene
Prof. Dr. med. L. Heilmeyer	Innere Medizin
Prof. Dr. med. Heinecker	Innere Medizin
Prof. Dr. med. C. Heinz	Physiologische Chemie
Prof. Dr. med. L. Heller	Geburtshilfe u. Frauenheilkunde
Prof. Dr. med. F. Herrmann	Dermatologie
Prof. Dr. med. K. Herzberg	Hygiene u. Bakteriologie
Prof. Dr. med. F. Hoff	Innere Medizin
Prof. Dr. med. P. Holtz	Pharmakologie u. Toxikologie
Priv. Doz. Dr. med. H. J. Hübner	Physiologische Chemie
Prof. Dr. med. G. Kahlau	Allgemeine Pathologie u. pathologische Anatomie
Prof. Dr. med. O. Käser	Geburtshilfe u. Frauenheilkunde
Priv. Doz. Dr. med. F. Kootz	Chirurgie
Priv. Doz. Dr. med. L. Koslowski	Chirurgie
Prof. Dr. med. C. Kulenkampff	Neurologie und Psychiatrie
Priv. Doz. Dr. med. B. Kummer	Anatomie

Prof. Dr. med. E. Landes

Prof. Dr. med. H. Lapp

Prof. Dr. med. G. Leonhardi

Priv. Doz. Dr. med. R. Mey

Prof. Dr. med. R. Mittermeier

Priv. Doz. Dr. med. W. Müller

Prof. Dr. H. Müser

Prof. Dr. med. R. Ortmann

Priv. Doz. Dr. med. J. E. Otto

Prof. Dr. med. K. Pirlet

Prof. Dr. med. K. Radenbach

Prof. Dr. med. J. von Reckow

Prof. Dr. W. Ried

Priv. Doz. Dr. G. Rosenstock

Prof. Dr. med. G. Rossberg

Prof. Dr. R. Rotter

Prof. Dr. P. Royen

Priv. Doz. Dr. O. Schmith

Priv. Doz. Dr. med. G. Schmitt-
Neuroth

Prof. Dr. med. R. Schneider

Priv. Doz. Dr. med. H. Schoberth

Prof. Dr. med. W. Schroeder

Prof. Dr. med. H. Schuboth

Prof. Dr. med. A. W. Schwenzer

Prof. Dr. med. O. Starck

Prof. Dr. med. E. Stutz

Prof. Dr. med. R. Thiel

Prof. Dr. med. E. Ungeheuer

Prof. Dr. med. K. Weiße

Prof. Dr. med. G. Weyrich

Prof. Dr. med. K. Wezler

Prof. Dr. Th. Wieland

Priv. Doz. Dr. med. F. Wöhler

Prof. Dr. R. K. Zahn

Prof. Dr. med. H. Zimmermann

Prof. Dr. med. J. Zutt

Dermatologie

Allgemeine Pathologie u. patho-
logische Anatomie

Dermatologie

Geburtshilfe und Gynäkologie

Hals-Nasen-Ohrenheilkunde

Innere Medizin

Physik

Anatomie

Augenheilkunde

Physikalisch-diätetische Therapie

Klimatherapie u. Balneologie

Innere Medizin

Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde

Organische Chemie

Botanik

Hals-Nasen-Ohrenheilkunde

Allgemeine Pathologie u. patho-
logische Anatomie

Anorganische Chemie

Sozialhygiene

Physiologie

Anatomie

Orthopädie

Physiologie

Innere Medizin

Geburtshilfe und Frauenheilkunde

Anatomie

Medizinische Strahlenheilkunde

Augenheilkunde

Chirurgie

Kinderheilkunde

Gerichtliche Medizin

Physiologie

Organische Chemie

Innere Medizin

Physiologische Chemie

Allgemeine Pathologie u. patho-
logische Anatomie

Psychiatrie und Neurologie

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die der Medizinischen Fakultät Frankfurt (Main) zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel

Über den Erfolg der Antikoagulantientherapie beim
akuten Myokardinfarkt an der II. Medizinischen
Universitätsklinik

in der II. Medizinischen Universitätsklinik in Frankfurt (Main) unter Leitung von Prof. Dr. med. J. J ü r g e n s ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Oberursel (Ts), den 11. 9. 1965

Gudrun P o s e r

